

# 진행성 상피성 난소암에서 Pirarubicin/Cyclophosphamide/CDDP(CTP)와 Doxorubicin/Cyclophosphamide/CDDP(CAP) 복합항암화학요법의 비교 연구

서울대학교 의과대학 산부인과학교실

이효표 · 김용범 · 이택상 · 이철민 · 노주원 · 김재원 · 송용상 · 박노현 · 강순범

=Abstract=

## Phase III Study of Pirarubicin/Cyclophosphamide/CDDP(CTP) vs. Doxorubicin/Cyclophosphamide/CDDP(CAP) Combination Chemotherapy in Advanced Epithelial Ovarian Cancer

Hyo Pyo Lee, M.D., Yong Beom Kim, M.D., Taek Sang Lee, M.D.,

Chul Min Lee, M.D., Ju Won Noh, M.D., Jae Weon Kim, M.D.,

Noh Hyun Park, M.D., Yong Sang Song, M.D., Soon Beom Kang, M.D.

*Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea*

**Background & Aims :** Cyclophosphamide, adriamycin and cisplatin(CAP) combination chemotherapy improved the response rate in the treatment of advanced epithelial ovarian cancer, and it has been the gold standard. However, adriamycin is a rather toxic drug, and there is still confusion concerning the choice of adriamycin to be included in optimal regimen. The present study was designed to compare the activity and toxicity of combination regimens in advanced epithelial ovarian cancer between CAP and CTP which substitutes adriamycin with pirarubicin(THP-adriamycin).

**Patients and Methods :** From March 1995 to December 1997, 47 patients with FIGO stage III-IV epithelial ovarian cancer who were diagnosed after initial cytoreductive surgery were divided into two groups at random: (1) The case group were treated with CTP(500/40/50 mg/m<sup>2</sup>) as a first line chemotherapy. (2) The control group were treated with CAP(500/50/50 mg/m<sup>2</sup>) as that of case group. Clinical characteristics, response rates and toxicities according to Gynecologic Oncology Group criteria were compared between those treated with CAP and CTP respectively.

**Results :** Forty one patients out of 47 were evaluable and the number of patients in case and control group was 22 and 19 respectively. There was no significant differences in patient characteristics such as age, stage, histologic type between two groups. Clinical complete response rate was 50.0%(11/22) in patients treated with CTP regimen and 47.4%(9/19) with CAP regimen and there was no significant difference between two groups.

\*이 논문은 서울대학교병원 위탁임상연구비 지원에 의해 이루어진 것임.

second look operation was undergone in 10 patients of CTP group and 7 patients of CAP group who showed clinical complete response and the pathologic complete response rate was 27.3%(6/22) with CTP and 21.1%(4/19) with CAP. The incidence of leukocytopenia of grade 3 or 4 was more frequently occurred in CAP group(52.6%, 10/19) than CTP group(22.7%, 5/22). There was no significant difference in the incidence of other toxicities such as hepatic, renal and G-I toxicities. Suspicious cardiac toxicity according to the finding of EKG was seen in 15.8%(3/19) only with CAP regimen and all of them showed decreased cardiac function in gated blood pool scan. There were no significant differences in response rates between two groups, but the incidence of cardiac toxicity and leukocytopenia of grade 3 or 4 was more frequently occurred in CAP group than CTP group.

**Conclusion :** CTP regimen has comparable response rates to CAP regimen, with lower incidence of hematologic and cardiac toxicity.

**Key words :** Ovarian cancer, Phase III study, THP-adriamycin, cardiac toxicity

## I. 서 론

난소암은 우리 나라 여성에게 발생하는 부인암 중 자궁경부암 다음으로 흔하게 발생하는 암으로, 1998년 대한산부인과학회의 한국여성의 부인암 등록사업 조사보고서에 의하면 난소암의 발생률은 전체 부인암의 약 14%를 차지하며 그 발생 건수는 연간 658명이었다.<sup>1)</sup> 난소암에 대한 치료방법의 발전에도 불구하고 5년 생존률이 아직 15-35% 정도로 보고되고 있어 그 예후가 매우 불량한데, 이는 난소암이 발생 초기에 대부분 증상이 없으므로 진단 당시 이미 FIGO 임상 병기 III, IV기의 진행성 암이 많기 때문이다.<sup>2)</sup>

이에 최근에는 진행성 난소암의 치료에 있어서 적극적인 수술적요법과 새로운 복합항암화학요법을 도입하여 임상적 치료반응률과 생존률의 증가를 도모하고 있다.<sup>3)</sup> 특히 1979년 Ehrlich 등이 이전에 단독요법으로 사용되어 오던 cyclophosphamide, adriamycin, cisplatin 등을 복합 사용한 CAP 복합항암화학요법을 이용하여 69%의 높은 반응률을 보고한 이래<sup>4)</sup> CAP 복합항암화학요법이 난소암에 대한 여러 복합항암화학요법 중 가장 많이 사용되어 왔으며 그 유용성이 높이 평가되고 있다. 그러나 이러한 CAP 복합항암화학요법은 이전에 사용되어 왔던 단독항암화학요법에 비하여 높은 임상적 반응률과 생존률의 증가를 가져오게 되었지만 세가지 항암제

의 복합사용에 따른 혈액학적 부작용이나 여러 장기에 대한 독성은 그에 비례하여 증가하게 되었는데, CAP 복합항암화학요법 사용시 다수의 약제 사용에 의한 혈액학적 독성의 증가에 따른 치료 지연과 adriamycin에 의한 비가역적인 심근 기능 저하 등의 문제가 발생하였다<sup>5)</sup>. 이런 부작용 등으로 인하여 적절한 시기에 항암화학요법이 실시되지 못하고 투약이 연기된다면 세포살상가설(log kill hypothesis)에 기인한 항종양효과를 감소시킬 가능성이 있고 환자의 정신적인 측면에도 바람직하지 않다. 따라서 CAP에서 adriamycin을 제외한 CP요법이나 cisplatin을 carboplatin으로 대체한 요법 및 adriamycin을 사용하지 않고 개량된 다른 약제로 대체한 요법들이 시도되고 있는데, 이들 중 최근 adriamycin의 유도체로서 pirarubicin(THP-adriamycin)이 adriamycin에 비해 심독성 및 골수억제작용은 적으면서 항종양효과는 오히려 우수하다고 알려지고 있어 CAP에서 adriamycin을 대체할 수 있는 항암제로 제시되고 있다.<sup>6)</sup> 따라서 CTP요법이 CAP요법에 비하여 종양의 반응을 면에서 우수하거나, 골수억제작용 및 심독성 등의 부작용이 적다는 사실이 밝혀진다면 pirarubicin을 이용한 CTP요법이 난소암 환자에게 일차항암화학요법으로 사용될 수 있을 것으로 사료된다.

이에 본 저자들은 진행성 난소암에서 CTP요법과 CAP요법의 치료반응률과 골수억제작용 및 심독성 등의 부작용을 비교, 평가하고자 하였다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 연구 대상

1995년 3월 부터 1997년 12월까지 서울대학교병원 산부인과에서 시험적 개복술에 의해 조직학적으로 난소암이 확인된 FIGO 병기 III, IV기 진행성 상피성 난소암 환자에서 종양감축술을 시행한 후, 잔류종양의 최대 직경이 2cm 미만인 환자를 대상으로 난수표에 따라 CTP 복합화학요법 혹은 CAP 복합화학요법을 정하여 일차요법으로 시행하고 추적 관찰하였다. 총 47명의 환자가 대상에 포함되었으나 결과 분석이 가능한 환자는 화학요법 중 환자의 거부로 치료가 중단되거나 병변이 진행하여 다른 화학요법을 시행하게된 6명의 환자를 제외한 41명으로 각각 CTP 복합화학요법을 시행한 군이 22명이었고 CAP 복합화학요법을 시행한 군이 19명이었다.

병기별 분포를 보면 CTP 군에서는 병기 III기 18명, 병기 IV기 4명이었고 CAP 군에서는 병기 III기 16명, 병기 IV기 3명으로 두 군간의 병기별 분포에서의 차이는 없었다. 난소암 진단시 평균 연령은 CTP 군이 52.4세(25-70세)이었고 CAP 군에서는 47.2세(27-64세)로 두 군간의 통계학적인 차이는 없었다. 조직학적 분포를 보면, CTP 군에서 장액성 선암이 11명, 점액성 선암이 7명, 자궁 내막양 선암이 3명이었고 CAP 군에서는 각각 10명, 5명, 2명으로 두 군간의 조직학적 분류에 따른 유의한 차이는 없었다(Table 1)

### 2. 연구 방법

Table 1. Patient characteristics

Characteristics	CTP	CAP	p value
No. of patients	22	19	
FIGO stage			NS*
stage III	18	16	
stage IV	4	3	
Histologic type			NS
serous	11	10	
mucinous	7	5	
endometrioid	3	2	
others	2	2	
Mean age(year)	52.4(25-70)	47.2(27-64)	NS

\* Not significant

대상 환자들은 수술 전에 이학적 검사, 종양표지 물질 검사, 골반초음파 검사, 상부 및 하부 위장관조영 검사, 경정맥요로조영술(IVP), CT 혹은 MRI를 시행하였고, 골주사 검사, 흉부 혹은 두경부 CT/MRI 등은 전이가 의심되는 경우에만 선택적으로 시행하였다. 이후 시험적 개복술을 시행하여 복강내 전이 정도를 관찰하였고 복강내 세척 세포진검사와 복수 세포진검사를 시행하였으며, 자궁적출술, 양측 자궁부속기절제술, 대장막하 대망제거술 및 골반임파선절제술, 그리고 전이가 의심되는 부위의 생검과 함께 종양감축술을 시행하였다. 수술 후에는 CAP (500/50/50 mg/m<sup>2</sup>) 혹은 CTP (500/40/50 mg/m<sup>2</sup>) 복합항암화학요법을 3주 간격으로 시행하는 것을 원칙으로 하였다.

치료에 대한 반응은 GOG 기준(Gynecologic Oncology Group Criteria)을 적용하였다<sup>7)</sup>. 완전반응(complete response)은 적어도 1개월 이상 모든 병변의 증거가 소실되고 종양 표지 물질 검사에서도 정상 소견을 보였을 경우로 정의하였으며 이차추시개복술을 시행하여 병리학적 완전반응(pathologic complete response) 여부를 확인하였다. 부분반응(partial response)은 적어도 1개월 이상 측정 가능한 모든 병소의 크기의 합이 50%이상 감소하거나, 새로운 병변의 출현이 없을 때로 정의하였다. CT나 MRI에서 모든 병변의 증거가 소실되었으나 종양 표지 물질 검사 결과에서 증가되거나 정상화되지 않으면 역시 부분반응으로 정하였다. 변화가 없는 환자(no change disease)는 부분반응의 요건을 충족하지 못하거나 측정 가능한 모든 병소의 크기의 합이 25% 미만으로 감소한 경우로 정하였고, 진행한 환자(progressive disease)는 측정 가능한 모든 병소의 크기의 합이 25% 이상 증가하거나 새로운 병소가 출현하였을 때로 정하였다. 치료결과의 평가 방법은 매 화학요법 주기마다 종양 표지 물질로서 CA-125를 측정하여 변화 추이를 관찰하였고 처음 진단 당시 CEA가 증가한 소견을 보였던 환자는 CEA도 측정하여 변화 추이를 관찰하였다. 매 주기마다 시행한 이학적 검사, CA-125/CEA, 그리고 초음파 검사에서 임상적 반응이 있거나 병변이 진행되는 소견이 없는 경우에는 6회의 복합항암화학요법을 시행하였고, 6회의 복합항암화학요법 후에 시행한 이학적 검사, 초음파 검사, CA-125/CEA, 골반 CT, 혹은 MRI 촬영 등

의 임상 검사에서 잔존병소가 확인되지 않은 경우에 임상적 완전 반응으로 판정하였으며, 이차 추시 개복술을 시행하여 병리학적 반응 여부를 확인하였다.

치료 중에 나타나는 약제에 대한 부작용은 GOG 기준에 따라 판정하였다.<sup>8)</sup> 대상 환자군은 각 화학요법 주기 전후로 일반 혈액 검사, 간기능 검사, 신기능 검사, 심전도 검사, 흉부 단순 촬영 등을 시행하였다. 심전도 검사에서 임상적으로 심독성이 의심되는 이상 소견을 보이는 경우에 심에코와 심장 혈액 풀스캔(Gated Blood Pool Scan)을 시행하였다. 일반 혈액검사는 투여 시작 전날과 투여 종료 다음날 시행하였고 투여 후 2주째 다시 반복하였다. 매 주기 시작 전날에 시행한 혈액검사상 백혈구 수치가 2000/mm<sup>3</sup> 미만인 경우 항암화학요법의 시행을 연기하였고 G-CSF를 피하 주사하면서 매일 백혈구 수치를 검사하여 정상화되었음을 확인한 후 화학요법을 재개하였다.

### 3. 통계분석

각 군을 구성하는 대상환자의 특성은 연속변수의 경우 Student t-test를 적용하였고, 범주변수의 경우 chi-square test를 이용하여 분석하였다. 각 군의 치료에 대한 반응률과 부작용의 발생률에 대한 비교는 chi-square test를 이용하여 분석하였다. 통계적 분석은 통계 프로그램인 SPSS for windows version 7.52를 이용하였고 p-value가 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

## III. 결 과

### 1. 항암제 치료 반응률(Chemoresponse rate)

전체 치료반응률은 CTP군에서 임상적 완전반응이 11명으로 50.0%이었으며 CAP군에서는 임상적 완전반응이 9명으로 47.4%로서 두 군 사이에 치료반응률의 유의한 차이는 없었다. CTP 군에서 완전반응을 보인 11명 중 이차 추시 개복술을 시행받은 환자는 10명이었으며 이 중 6명(27.3%)에서 병리학적 완전반응을 보였으며, CAP군에서는 완전반응을 보인 9명 중 이차 추시 개복술을 시행받은 환자는 7명으로 이 중 4명(21.1%)에서 병리학적 완전반응

을 보여 병리학적 완전반응률에 있어서도 두 군간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.(Table 2)

Table 2. Response rates

	CTP	CAP	P value
No. of patients	22	19	
Clinical response	17(77.3%)	15(78.9%)	NS*
complete response	11(50.0%)	9(47.4%)	
partial response	6(27.3%)	6(31.6%)	
No. of 2nd look op	10	7	
pathologic CR	6(27.3%)	4(21.1%)	NS

\* Not significant

### 2. 부작용 및 독성

혈액학적 독성을 살펴보면, CTP 군에서는 grade 1, 2 백혈구 감소증이 59.1%(13/22)에서 발생하였고 grade 3, 4 백혈구 감소증은 22.7%(5/22)에서 발생하였으며 CAP 군에서는 grade 1, 2의 백혈구 감소증이 36.8%(7/19), grade 3, 4의 백혈구 감소증은 52.6%(10/19)에서 나타났다. 전체적인 백혈구 감소증은 CTP군과 CAP군에서 비슷한 발생빈도를 보였으나, grade 3, 4 백혈구 감소증은 CAP군에서 CTP군 보다 유의하게 높게 나타났다(p<0.05). 혈소판이 50.0x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> 이하로 떨어지는 Grade 3, 4 혈소판 감소증을 보이는 환자는 두 군에서 모두 없었으나 CTP 복합 화학요법을 시행한 환자의 13.6%(3/22)와 CAP 복합 화학요법을 시행한 환자의 15.8%(3/19)에서 50.0x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>-74.9x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>의 Grade 2 혈소판 감소증을 보였으며 두 군 사이에 유의한 차이는 없었다.

간기능 검사 이상을 보인 경우는 grade 1, 2 간기능 저하가 CAP 군에서 2명이었고 CTP 군에서는 grade 3, 4 간기능 저하가 2명에서 나타났으며, 신기능 이상을 보인 경우는 두 군 모두에서 없었다. 소화기계 부작용은 오심 및 구토가 CTP 군에서 grade 1, 2는 68.2%(15/22), grade 3, 4는 31.8%(7/19)가 발생하여 가장 빈번한 부작용으로 나타났고, CAP 군에서도 grade 1, 2는 63.2%(12/22), grade 3, 4는 36.8%(7/19)가 발생하여 가장 빈번한 부작용으로 나타났다.(Table 3)

심전도 검사에서 이상을 보인 경우는 CAP 군에서 3명이 있었으며 각각 동성 서맥(sinus bradycardia), 심실상성 빈맥(supraventricular tachycardia), 심실상성 조기박동(supraventricular premature beat) 등

의 소견을 보여 추후 시행한 심장혈액 플스캔에서 심 박출 계수가 각각 44%, 55%, 37%로 감소된 것으로 나타났다. CTP 군에서는 심독성이 나타나지 않았다.(Table 4)

#### IV. 고 찰

난소암은 대부분 진행된 상태로 진단되어 완치가 어려운 종양으로, 수술요법과 항암화학요법의 발전에도 불구하고 5년 생존률이 15-35% 정도로 예후가 불량하다. 이에 난소암의 조기 발견 및 적극적인 종괴 감축술 등의 수술요법, 그리고 복합항암화학요법을 사용하여 생존률의 향상시키려는 노력이 지속적으로 이루어지고 있다.

Ehrlich 등이 진행성 상피성 난소암에 대하여 cyclophosphamide, cisplatin, 그리고 adriamycin 등을 사용한 CAP 복합항암화학요법을 시행하여 단독항암화학요법보다 좋은 반응률을 보고한 이래로<sup>4)</sup> CAP 복합항암화학요법이 진행성 난소암의 표준 치료제로서 널리 사용되어 왔으나, CAP 복합항암화학요법 제제를 사용하는 경우에 항암화학요법 제제의 수가 많아짐에 따라 발생하는 혈액학적 약물 부작용의 증가와 adriamycin에 의한 비가역적 심독성이

문제점으로 지적되었다.<sup>9)</sup>

Adriamycin에 의하여 흔히 발생하는 급성 부작용은 구내염, 탈모, 골수 억제, 소화장애이고 만성 부작용은 심독성인데 임상적으로 크게 문제가 되는 부작용은 골수억제와 심독성이다. 이 중 심독성은 누적성으로 진행되기 때문에 adriamycin의 총 투여량은 450-550 mg/m<sup>2</sup>로 제한하고 있다. 이에 adriamycin을 사용하지 않고 cyclophosphamide 와 cisplatin 만을 복합 투여한 CP 복합항암화학요법에 대한 연구가 진행되었다.

1989년 GOG(Gynecologic Oncology Group)에서는 CP 복합항암화학요법을 시행한 176명과 CAP 복합항암화학요법을 시행한 173명을 대상으로 비교연구 결과를 발표하였는 바, 병리학적 완전반응률과 무병생존기간(progression free survival) 뿐만 아니라 전체 생존기간에 있어서 두 군간에 차이가 없었다고 하였다<sup>9)</sup>. 그러나 Omura 등(1991)은 CAP 복합항암화학요법과 CP 복합항암화학요법의 효과에 대한 무작위 비교 연구를 시행한 4개의 임상시험을 모아서 메타분석(meta-analysis)을 시행하여 병리학적 완전반응률과 전체 생존기간에 있어서 CAP 복합항암화학요법이 유의하게 높았다고 보고한 바 있어<sup>10)</sup> 그동안 이루어진 CAP 복합항암화학요법과 CP 복합항암화학요법의 임상적 반응률 및 생존률의 차이에 관한 여러 연구결과가 일치된 견해를 보이고 있지 않다. 따라서 adriamycin과 비슷하거나 또는 더 우수한 항종양효과를 갖고 있으면서 adriamycin과 교차내성이 없거나 아주 적은 유도체의 개발이 주목되어 왔다. 이러한 목적으로 개발된 adriamycin의 유도체 중 대표적인 것이 aclacinomycin, epirubicin, 그리고 pirarubicin이다.

이들 중 1979년에 개발된 pirarubicin이 adriamycin에 비해 심독성 및 골수억제작용은 적으면서 항종

Table 3. Toxic-side effects

Toxicity	Grade 1, 2*		Grade 3, 4*	
	CTP	CAP	CTP	CAP
Leukocytopenia	13(59.1%)	7(36.8%)	5(22.7%)	10(52.6%)
Thrombocytopenia	3(13.6%)	3(15.8%)	0(0%)	0(0%)
Hepatotoxicity	0(0%)	2(10.5%)	2(9.1%)	0(0%)
Nephrotoxicity	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
G-I toxicity	15(68.2%)	12(63.2%)	7(31.8%)	7(36.8%)

\* GOG criteria

Table 4. Clinical characteristics of patients with cardiac toxicity

Case No.	Age	Stage	Total cycle	Total administrated dose	EKG finding	E.F.*
1	52	III	9	450 mg/m <sup>2</sup>	sinus bradycardia	44%
2	57	III	4	200 mg/m <sup>2</sup>	supraventricular tachycardia	55%
3	62	IV	7	350 mg/m <sup>2</sup>	supraventricular premature beat	37%

\* Ejection fraction by gated blood pool scan

양효과는 오히려 우수하다고 알려지고 있어 CAP 항암화학요법에서 *adriamycin*을 대체할 수 있는 항암제로 제시되고 있다.<sup>6)</sup> *Pirarubicin*은 1981년부터 시작된 제1상 임상시험 결과 탈모증을 거의 일으키지 않으며 간, 신장, 심장 등에 대한 독성도 없는 것으로 보고되었다.<sup>11,12)</sup> 이후 제2상 임상연구가 시작되어 부인암의 경우 특히 난소암에서 높은 효과가 확인되었다.<sup>13,14)</sup>

*Pirarubicin*을 이용한 복합항암화학요법에 대한 연구로서 1990년 Levi 등은 진행성 난소암환자에게 *pirarubicin*을 *cisplatin*과 함께 사용하여 64%의 치료 반응률과 16%의 병리학적 완전반응을 보고하였고<sup>15)</sup> 1994년에는 A du Bios 등이 재발한 난소암환자에게 *pirarubicin*과 *cisplatin*을 함께 사용하여 28.6% (4/14)의 치료반응률을 보고하였다<sup>6)</sup>. 본 연구에서는 전체 치료반응률이 CTP 군에서 임상적 완전반응이 11명으로 50.0%이었고 CAP 군에서는 임상적 완전반응이 9명으로 47.4%로서 두 군간의 치료 반응률의 유의한 통계학적 차이는 없었으며, 이는 CTP 또는 CAP에 대한 제2상 연구를 시행한 다른 연구에서 나타난 결과와 차이를 보이지 않았다.

1990년 Levi 등과 1994년 A du Bios 등은 주된 부작용으로 오심 및 구토가 가장 빈번히 발생하였고 다음으로 골수억제가 발생하였다고 하였다.<sup>6,13)</sup> 본 연구에서도 소화기계 증상으로 오심 및 구토가 CTP 군에서 grade 1, 2는 68.2% (15/22), grade 3, 4는 31.8% (7/22)가 발생하였고 CAP 군에서도 grade 1, 2는 63.2% (12/19), grade 3, 4는 36.8% (7/19)가 발생하여 가장 빈번한 부작용으로 나타났다. 또한 혈액학적 독성을 살펴보면, CTP 군에서 grade 1, 2의 백혈구 감소증이 59.1% (13/22), grade 3, 4의 백혈구 감소증은 22.7% (5/22)에서 나타난 반면, CAP 군에서는 grade 1, 2 백혈구 감소증이 36.8% (7/19), grade 3, 4 백혈구 감소증이 52.6% (10/19)로서 CAP 군에서 grade 3, 4 백혈구 감소증이 유의하게 높게 나타났다 ( $p < 0.05$ ). 그리고 혈소판이  $50.0 \times 10^3/\text{mm}^3$  이하로 떨어지는 Grade 3, 4 혈소판 감소증을 보이는 환자는 없었으나 CTP 복합화학요법을 시행한 환자의 13.6% (3/22)와 CAP 복합화학요법을 시행한 환자의 15.8% (3/19)에서  $50.0 \times 10^3/\text{mm}^3$ - $74.9 \times 10^3/\text{mm}^3$ 의 Grade 2 혈소판 감소증을 보였으며 두 군 사이에 유의한 차이는 없었다.

일반적으로 *adriamycin*의 장기적인 사용에 의한 심독성의 발생 위험은 약제의 총 누적용량이  $500 \text{ mg/m}^2$  이하일 때에는 매우 낮은 것으로 알려져 있으나 이를 초과할 경우 급격히 증가한다고 알려져 있으며<sup>16)</sup> 심독성의 양상은 비가역적 심근염에 의한 심부전증의 소견을 보이고 심 박출계수의 측정과 심근 생검을 시행하여 확인할 수 있는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서도 심독성이 CTP 복합항암화학요법을 시행한 군에서는 발생하지 않았고 모두 CAP 복합항암화학요법을 시행한 군에서 발생하였다. 본 연구에서 의심된 3례에서 심장혈액 풀스캔을 사용하여 저하된 심박출 계수를 확인할 수 있었지만 모두 *adriamycin*의 심독성 역치로 알려진  $500 \text{ mg/m}^2$  이하의 용량에서 발생하였으며 그 증상 또한 심전도 검사에서 심율동 장애 등 비특이적인 소견을 보인 점이 주목할만하다. 이는 CAP 제제의 사용시 *adriamycin*에 의한 심독성의 조기 진단과 예방에 보다 많은 관심과 연구가 필요함을 의미하는 것으로 생각된다.

그러나 Herait 등(1989)등은 *pirarubicin*을 이용한 화학요법을 시행하였을 때, 총 누적용량이  $650 \text{ mg/m}^2$  이하에서는 심독성의 발생위험이 매우 낮지만  $750 \text{ mg/m}^2$  이상이 되면 심독성의 발생위험이 급격히 증가한다는 보고를 하였고<sup>17)</sup> 1994년 A du Bios 등도 *pirarubicin*과 *cisplatin*을 이용한 복합화학요법을 총 64회 시행하여 이중 5회에서 grade 1의 심독성이 발생하였다고 하였다<sup>6)</sup>. 현재까지 *anthracycline*계 약물인 *adriamycin*과 *pirarubicin* 등의 약물을 사용함에 있어서 심독성 발생위험을 증가시키는 원인인 자로서 심장질환의 과거력, 고혈압, 흉부방사선치료의 기왕력, 환자의 영양상태 혹은 전신상태 등 여러 가지 요인이 거론되고 있으나, 아직 정확한 연관관계를 밝히지 못하고 있다<sup>18)</sup>. 이러한 결과를 참조할 때 *pirarubicin* 제제를 장기간 사용할 경우에 비록 심독성의 발생 가능성은 매우 드물지만 심독성의 발생 가능성에 대해서는 주의를 기울여야 할 것으로 사료되고 동시에 심독성 발생위험을 증가시키는 원인인자를 밝히기 위한 연구와 이를 이용하여 심독성의 발생을 예방하기 위한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

최근에 McGuire 등(1996)은 진행성 난소암 수술 후 일차 화학요법으로서 *cisplatin-cyclophosphamide*

병합 요법과 cisplatin-Taxol 병합 요법을 비교한 연구 결과를 발표하였는데, 이들은 이 연구에서 후자가 전자보다 전체 반응률이나 치료반응 기간뿐만 아니라 생존 기간에서도 좋은 효과를 보였다고 보고하였다<sup>19)</sup>. Stuart 등(1998)도 유럽지역에서 시행한 또 다른 대규모의 연구에서 cisplatin-Taxol 병합 요법이 cisplatin-cyclophosphamide 병합 요법보다 전체 반응률이나 치료반응 기간뿐만 아니라 생존 기간에서도 좋은 효과를 보였다고 보고하였다.<sup>20)</sup> 이와 같은 결과로 볼 때 Taxol은 진행성 난소암 환자의 수술 후 일차 화학요법으로 매우 우수한 치료 효과를 기대할 수 있을 것으로 사료된다. 실제로 현재 미국 및 유럽지역에서는 모든 난소암 환자에서 수술 후 화학요법이 필요할 경우에 Taxol-cisplatin 혹은 Taxol-carboplatin을 이용한 화학요법을 권장하고 있어서<sup>21)</sup> 난소암의 치료에 있어서 Taxol을 기본으로 하는 화학요법은 1970년대에 주로 쓰였던 알킬화제제를 이용한 화학요법과 1980년대에 주로 쓰였던 cisplatin-알킬화제제 복합화학요법에 이은 새로운 화학요법으로 자리잡게 되었다. 그러나 우리나라에서는 아직까지 난소암의 항암화학요법제제로서 Taxol을 일차요법으로 사용할 경우에는 의료보험의 적용대상에서 제외되고 있어서 환자가 추가 부담을 하지 않는다면 cisplatin을 기본으로 하는 CAP 혹은 CTP 등의 항암화학요법을 사용할 수밖에 없는 실정이다. 따라서 난소암의 항암화학요법에 있어서 Taxol을 일차요법으로 사용하는 경우에도 의료보험의 적용대상에 포함되기 전까지는 cisplatin을 기본으로 하는 CAP 혹은 CTP 등의 항암화학요법의 효과 및 부작용에 대한 지속적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## V. 결 론

본 연구에서는 진행성 상피성 난소암 환자의 복합항암화학요법의 사용에 있어서 기존에 광범위하게 사용되어온 CAP 복합항암화학요법 제제와 adriamycin을 pirarubicin (THP-adriamycin)으로 대체한 CTP 복합항암화학요법 제제간의 치료 반응률과 약물 독성 및 부작용을 비교하여 다음과 같은 결과를

얻었다.

1. CTP 군과 CAP 군간의 치료반응률의 유의한 차이는 없었다.
2. 혈소판 감소증과 grade 1, 2 백혈구 감소증의 발생 비율은 두 군 사이에 유의한 차이가 없었으나 grade 3, 4 백혈구 감소증의 발생률은 CTP 군보다 CAP 군에서 유의하게 높았다.
3. 소화기계의 부작용으로서 오심과 구토는 거의 모든 환자에서 나타났고 발생 빈도에 있어서 두 군 사이에 유의한 차이는 없었으며, 그 외 간독성 및 신독성에 있어서도 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다.
4. 한편, CAP 복합항암화학요법 사용군 중 3례에서 심독성이 의심되었고, 3례 모두 adriamycin에 의한 심독성 발생 역치 이하에서 비특이적인 심전도 소견으로 발견되었으며, 심장혈액 폴스캔에서 심기능의 감소를 보였다.

이상의 결과로부터 진행성 난소암의 화학요법에 있어서 CTP 복합항암화학요법과 CAP 복합항암화학요법의 치료반응률의 뚜렷한 차이가 없고 오히려 CTP 복합항암화학요법이 CAP 복합항암화학요법보다 약물에 의한 혈액학적 독성이나 심독성이 더 적게 나타나서 CTP 복합항암화학요법이 CAP 복합항암화학요법만큼 효과적으로 사용될 수 있을 것으로 사료된다. 또한 CAP 복합항암화학요법 사용군 3례에서 심독성이 의심되었고, 모두 adriamycin 심독성 역치 이하에서 비특이적인 심전도 소견으로 발견되어 CAP 복합항암화학요법시 심기능 저하의 조기 진단과 예방이 필요하다고 사료된다.

본 연구 결과만으로 진행성 난소암 치료에 있어서 CAP 복합항암화학요법 제제보다 CTP 복합항암화학요법 제제가 더 효과적이라고 할 수는 없으며, 보다 많은 수를 대상으로한 생존률의 분석과 다기관 전향적 연구들이 필요할 것으로 사료되며, 이는 진행성 상피성 난소암의 치료에 있어 생존률과 임상적 반응률은 물론 혈액학적 독성에 의한 항암화학요법의 중단, 심독성의 발생 위험 등을 감안하여 적절한 치료 제제를 선택하는데 도움을 줄 것으로 기대된다.

## -참고문헌-

1. 대한산부인과학회 : 한국여성의 부인암 등록사업 조사보고서, 대한산부회지 1998; 39: 1215-51.
2. Berek JS : Epithelial ovarian cancer in practical gynecologic oncology, Baltimore, Williams & Wilkins, 1989: 327-64.
3. Wharton JT, Edwards CL, Rutledge FN : Long term survival after chemotherapy for advanced epithelial ovarian carcinoma, Am J Obstet Gynecol. 1984;148: 997-1005.
4. Ehrlich CE, Einhorn L, Williams SD, et al. : Chemotherapy for stage III-IV epithelial ovarian cancer with cis-dichlorodiamine-platinum(II), Adriamycin, and cyclophosphamide : A preliminary report, Cancer Treat Rep. 1979;63:281-8.
5. Bristow MR, Billingham ME, Mason JW, et al. : Clinical spectrum of anthracycline antibiotic cardiotoxicity : Cancer Treat Rep. 1978;62:873-9.
6. A. du Bios, H.G. Meerpohl, H. Madjar, et al.: Phase II study of pirarubicin combined with cisplatin in recurrent ovarian cancer, Cancer Res Clin Oncol 1994;120: 173-8.
7. Stephen C. Rubin: Chemotherapy of gynecologic cancers. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996:187.
8. Stephen C. Rubin: Chemotherapy of gynecologic cancers. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996:189-96.
9. Omura GA, Bundy BN, Berek JS, et al.: Randomized trial of cyclophosphamide plus cisplatin with or without doxorubicin in ovarian carcinoma, A Gynecologic Oncology Group study, J Clin Oncol. 1989;7:457-65.
10. Omura GA, Buyse M, Marsoni S, et al.: Cyclophosphamide plus cisplatin versus cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy of ovarian carcinoma: A meta-analysis, J Clin Oncol. 1991;9:1668-74.
11. Tsukagoshi S: Pirarubicin(THP-adriamycin), Jpn J Cancer Chemother 1988;15:2819-25.
12. Benjamin RS, Fenoglio C, Hortobagyi GN, et al.: Cardiotoxicity of pirarubicin. Proc Annu Meet Am Assoc Cancer Res 1990;31:A1060.
13. Saito T, Kasai Y, Wakin A, et al.: Phase II study of THP in patients with solid tumors. Jpn J Cancer Chemother 1986;13:1060-9.
14. Chauvergne J, Fumoleau P, Cappelaere R, et al.: Phase II study of pirarubicin(THP) in patients with cervical, endometrial, and ovarian cancer: study of the Clinical Screening Group of the European organization for Research and Treatment of Cancer(EORTC). Eur J Cancer 1993;3:350-4.
15. Levi J, Benavides M, Chevelle C, et al.: Chemotherapy of advanced ovarian cancer with 4'-O-tetrahydropyranyl doxorubicin and cisplatin: a randomized phase II trial with an evaluation of circadian timing and dose-intensity. J Clin Oncol 1990;8:705-14.
16. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al.: Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. Ann Intern Med. 1979;91:710-7.
17. Herait P, Poutignat N, Schneider M, et al.: Cardiac tolerance of 4'-O-tetrahydropyranyladriamycin(THP-ADM). Updated results(abstr). Sixth NCI-EORTC Symposium on New Drugs in Cancer Therapy 1898;4:184a.
18. Michael C. Perry: The chemotherapy source book. Baltimore, Willams and Wilkins, 1992;582-9.
19. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, Clarke-Pearson DL, Davison M : Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. N Engl J Med 1996; 334:1-6.
20. Stuart G, Bertelsen K, Mangioni C, Trope K, James J, Cassidy S, et al. : Updated analysis shows a highly significant improved overall survival for cisplatin-paclitaxel as first line treatment of advanced ovarian cancer: Mature results of the EORTC-GCCG, NOCOVA, NCIC CTG and Scottish Intergroup trial, ASCO proceedings 1998: No. 1394.
21. Morgan RJ Jr, Copeland L, Gershenson D, et al.: NCCN Ovarian Cancer Practice Guidelines. The National Comprehensive Cancer Network. Oncology NCCN Proceedings 1997; 11(11A):101.